

## Controversias en el manejo de la enfermedad cardiovascular

# Estudio SHIFT: papel de la ivabradina en la insuficiencia cardiaca y su importancia en la práctica clínica

José Ramón González Juanatey<sup>a,\*</sup>, Manuel Anguita Sánchez<sup>b</sup>, Sergio Raposeiras Roubín<sup>a</sup> y Juan Carlos Castillo Domínguez<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

<sup>b</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

**Palabras clave:**  
Insuficiencia cardiaca  
Estudio SHIFT  
Ivabradina

### RESUMEN

El Systolic Heart failure treatment with  $I_f$  inhibitor ivabradine Trial (SHIFT) es un estudio de referencia sobre un enfoque novedoso en el tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardiaca, acorde con el hecho de que la frecuencia cardiaca elevada no sólo es un marcador de riesgo, sino también un factor de riesgo modificable con potencial para ser objetivo terapéutico en pacientes con insuficiencia cardiaca y función sistólica deprimida. Incluyó a 6.558 pacientes con insuficiencia cardiaca crónica, disfunción sistólica ventricular izquierda (fracción de eyección  $\leq 35\%$ ) y ritmo sinusal  $\geq 70$  lpm; se objetivó con ivabradina un beneficio adicional en la reducción del combinado de muerte cardiovascular o reingreso por insuficiencia cardiaca, a expensas fundamentalmente de la reducción de las hospitalizaciones por reagudización de la clínica congestiva. Asimismo, tenía un efecto adicional en el proceso de remodelado ventricular y en la calidad de vida, con una tasa muy baja de efectos secundarios. La combinación de la eficacia y la seguridad de este fármaco es un hecho que sin duda determina la inclusión de la ivabradina en las guías de práctica clínica de insuficiencia cardiaca.

### The SHIFT Study: The Role of Ivabradine in the Treatment of Heart Failure and Its Relevance in Clinical Practice

### ABSTRACT

The Systolic Heart failure treatment with  $I_f$  inhibitor ivabradine Trial (SHIFT) is a case-referent study of a novel approach to the treatment of patients with heart failure. The rationale is that a high heart rate is not only a risk marker for disease but is also a modifiable risk factor that could serve as a therapeutic target in patients with heart failure and depressed systolic function. The study enrolled 6558 patients with chronic heart failure, left ventricular systolic dysfunction (i.e. an ejection fraction  $\leq 35\%$ ) and a sinus rhythm of 70 beats/min or higher. It was found that the addition of ivabradine resulted in a reduction in the combined endpoint of cardiovascular death or readmission for heart failure, which was mainly due to a reduction in hospitalization for exacerbations of congestive symptoms. In addition, ivabradine also had an additive effect on ventricular remodeling and quality of life, and the adverse effect rate was very low. Taken together, the favorable efficacy and safety of this drug guarantee ivabradine's inclusion in clinical practice guidelines for heart failure.

**Keywords:**  
Heart failure  
SHIFT study  
Ivabradine

## INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome clínico de gran relevancia, debido a su elevada y creciente prevalencia<sup>1</sup> y sus elevadas morbilidad y mortalidad<sup>2</sup>. Estos problemas se agravan con la edad, ya que su prevalencia aumenta exponencialmente con los años<sup>1</sup> y su pronóstico empeora en pacientes ancianos<sup>3,4</sup>. En las últimas décadas se han desarrollado fármacos que han mejorado el pronóstico de la IC,

como los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II), los antialdosterónicos y los bloqueadores beta. Su utilización ha permitido mejorar el pronóstico de la IC<sup>5</sup>, aunque esta mejora sólo se ha traducido en un ligero efecto favorable en la población general de pacientes con IC<sup>2</sup>. Una de las razones para este menor efecto positivo del tratamiento en la población general es que estos fármacos, así como los dispositivos de tratamiento eléctrico (resincronización, des-

\*Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Planta-2, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Trav. da Choupana s/n, 15706 Santiago de Compostela, A Coruña, España.  
Correo electrónico: jose.ramon.gonzalez.juanatey@sergas.es (J.R. González Juanatey).

### Abreviaturas

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II  
 FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo  
 IC: insuficiencia cardiaca  
 IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina  
 KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire

fibriladores implantables), sólo han demostrado su eficacia en casos de IC con función sistólica deprimida<sup>6,7</sup>, mientras que no existe evidencia acerca de su utilidad para mejorar el pronóstico en pacientes con IC y función sistólica conservada, que representan aproximadamente la mitad de todos los casos de IC<sup>1</sup>. De hecho, diversos estudios han demostrado que en los últimos años se ha reducido la mortalidad de la IC con función sistólica deprimida, pero no la de la IC con función sistólica conservada<sup>8-10</sup>. Pero incluso en la IC con función sistólica deprimida ha habido un «parón» en el desarrollo de nuevos fármacos con efecto pronóstico favorable. Hasta el año 2010, cuando se publicó el estudio SHIFT, ningún otro nuevo grupo farmacológico (como los antagonistas de la vasopresina o de la endotelina, nuevos inotrópicos, etc.) había conseguido demostrar resultados positivos añadidos a los de los fármacos clásicos.

La ivabradina es un inhibidor específico de la corriente  $I_f$  en el nódulo sinoauricular, cuyo único efecto es disminuir la frecuencia cardiaca sinusal por un mecanismo distinto que los bloqueadores beta. No modifica la conducción intracardiaca, la presión arterial ni la contractilidad miocárdica, ni siquiera en pacientes con depresión de la función sistólica<sup>11</sup>. Diversos estudios han demostrado el efecto antiisquémico y antianginoso de este fármaco en pacientes con angina crónica estable<sup>12,13</sup>, así como su seguridad y la posible reducción de eventos coronarios en pacientes con enfermedad coronaria estable y disfunción sistólica ventricular izquierda con frecuencia cardiaca elevada, superior a 70 lpm (estudio BEAUTIFUL)<sup>14</sup>. En este último estudio, se demostró que una frecuencia cardiaca  $\geq 70$  lpm se asociaba a un aumento del 34% en el riesgo de muerte cardiovascular y un incremento del 53% en las hospitalizaciones por IC, en comparación con lo observado en frecuencias  $< 70$  lpm<sup>15</sup>. Con estas bases se diseñó el estudio SHIFT, en pacientes con IC crónica, disfunción sistólica, ritmo sinusal y una frecuencia cardiaca basal en reposo  $\geq 70$  lpm, cuyos resultados se comentan a continuación<sup>16</sup>.

En el presente artículo se discuten las implicaciones para la práctica clínica de los resultados del estudio SHIFT. Se presentan, en primer lugar y de forma resumida, las evidencias y los resultados de los estudios con ivabradina en pacientes con IC y disfunción sistólica, básicamente los del SHIFT, pero también sus antecedentes (BEAUTIFUL) y algunos subanálisis del SHIFT recientemente publicados, para después debatir acerca del papel que debe tener este fármaco en el manejo de la población «real» de pacientes con IC en la práctica diaria.

### IVABRADINA EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA: ¿CUÁL ES LA EVIDENCIA ACTUAL?

#### Los antecedentes: el estudio BEAUTIFUL

El estudio BEAUTIFUL<sup>14</sup> incluyó a 10.917 pacientes con enfermedad coronaria y disfunción sistólica ventricular izquierda (fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI]  $< 40\%$ ), aleatorizados a recibir ivabradina a dosis de 7,5 mg/12 h, empezando por 5 mg/12 h, o placebo. Casi el 90% de los pacientes habían tenido un infarto de miocardio previo. El objetivo primario del estudio fue la combinación de muerte cardiovascular, ingreso por infarto de miocardio o ingreso por IC. Aunque el BEAUTIFUL no es propiamente dicho un estudio en pacientes con IC, ya que esta no se exigía como criterio de inclusión, el 85% de los pacientes incluidos tenían en la visita inicial IC en clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA) II (61%) o III (24%). Los resultados del estudio, en el total de la muestra, con una frecuencia cardiaca media de 71,6 lpm, se muestran en la tabla 1, y no existen diferencias entre los pacientes tratados con ivabradina y los tratados con placebo en el objetivo primario combinado ni en los objetivos secundarios integrantes del combinado. Cuando se analizó al subgrupo de pacientes con frecuencia cardiaca basal  $\geq 70$  lpm, la ivabradina no redujo de forma significativa la incidencia del objetivo primario ni tampoco la de mortalidad total y la de ingresos por IC, pero sí la incidencia de ingresos por infarto de miocardio y la de revascularización coronaria (tabla 2).

#### La evidencia: el estudio SHIFT

Con este antecedente se diseñó el estudio SHIFT<sup>16</sup>, que incluyó a 6.558 pacientes con IC crónica, disfunción sistólica ventricular izquierda (FEVI  $\leq 35\%$ ), ritmo sinusal y una frecuencia cardiaca en reposo  $\geq 70$  lpm. La clase funcional de la IC era II en el 49% de los casos y III en el 50%, con muy pocos pacientes en clase IV. Se requería un ingreso por IC en el año previo a la inclusión y los pacientes deberían

**Tabla 1**

Resumen de los resultados del estudio BEAUTIFUL en la población total (n = 10.917)

	Ivabradina, % (n = 5.479)	Placebo, % (n = 5.438)	HR (IC95%)	p
Objetivo primario	15,4	15,3	1,00 (0,91-1,10)	0,94
<i>Mortalidad</i>				
Total	10,4	10,1	1,04 (0,92-1,16)	0,55
Cardiovascular	8,6	8	1,07 (0,94-1,22)	0,32
Cardiaca	2,5	2,8	0,89 (0,71-1,12)	0,33
<i>Eventos de IC</i>				
Ingresos por IC	7,8	7,9	0,99 (0,86-1,13)	0,85
Muerte CV/ingresos por IC	13,8	13,3	1,04 (0,94-1,15)	0,48
<i>Eventos coronarios</i>				
IAM	3,6	4,2	0,87 (0,72-1,06)	0,16
Revascularización	2,8	3,4	0,83 (0,67-1,02)	0,078

CV: cardiovascular; HR: hazard ratio; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: insuficiencia cardiaca; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

**Tabla 2**Resumen de los resultados del estudio BEAUTIFUL en el subgrupo de pacientes con frecuencia cardiaca basal  $\geq 70$  lpm (n = 5.392)

	Ivabradina, % (n = 2.699)	Placebo, % (n = 2.693)	HR (IC95%)	p
Objetivo primario	17,2	18,5	0,91 (0,87-1,19)	0,17
<i>Mortalidad</i>				
Total	12,3	12	1,02 (0,92-1,16)	0,82
Cardiovascular	10	9,8	1,02 (0,86-1,21)	0,82
Cardiaca	3	3,6	0,84 (0,62-1,12)	0,24
<i>Eventos de IC</i>				
Ingresos por IC	9,9	10,1	0,97 (0,82-1,15)	0,76
Muerte CV/ingresos por IC	16,2	16,4	0,97 (0,85-1,11)	0,71
<i>Eventos coronarios</i>				
IAM	3,1	4,9	0,64 (0,49-0,84)	0,001
Revascularización	2,8	4	0,70 (0,52-0,93)	0,016

CV: cardiovascular; HR: *hazard ratio*; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: insuficiencia cardiaca; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

estar recibiendo el tratamiento óptimo para la IC, incluidos bloqueadores beta, salvo en casos de contraindicación para su uso. La dosis objetivo de ivabradina era la misma que en el estudio BEAUTIFUL, 7,5 mg/12 h, y el objetivo primario, un combinado de muerte cardiovascular o ingreso por IC. Casi el 90% de los pacientes estaba tomando bloqueadores beta; más del 90%, IECA o ARA-II; el 84%, diuréticos, y el 60%, antialdosterónicos. Los resultados se muestran en la tabla 3 y la figura. Tras un periodo de seguimiento mediano de 22,9 meses, la ivabradina redujo de forma significativa la incidencia del objetivo primario y la de todos los eventos relacionados con la IC, incluida la mortalidad por IC. Incluso se observó una tendencia a la reducción de la mortalidad total en un 10% ( $p = 0,092$ ). Puesto que no hubo reducción de la mortalidad cardiovascular ( $p = 0,128$ ), el efecto favorable de la ivabradina se produjo a expensas sobre todo de la reducción de ingresos por IC. La incidencia de efectos adversos graves fue baja y similar en ambos grupos, con la excepción de la bradicardia, sintomática o asintomática, que fue algo mayor en el grupo que recibía ivabradina (el 5 y el 6%, respectivamente, frente al 1% en el grupo placebo;  $p < 0,0001$ ). Sólo en un 1% de los pacientes hubo que suspender el fármaco por bradicardia.

### Recientes subanálisis del estudio SHIFT

Dos artículos publicados en 2011 han ofrecido datos del efecto de ivabradina en el remodelado ventricular izquierdo<sup>17</sup> y en la calidad de

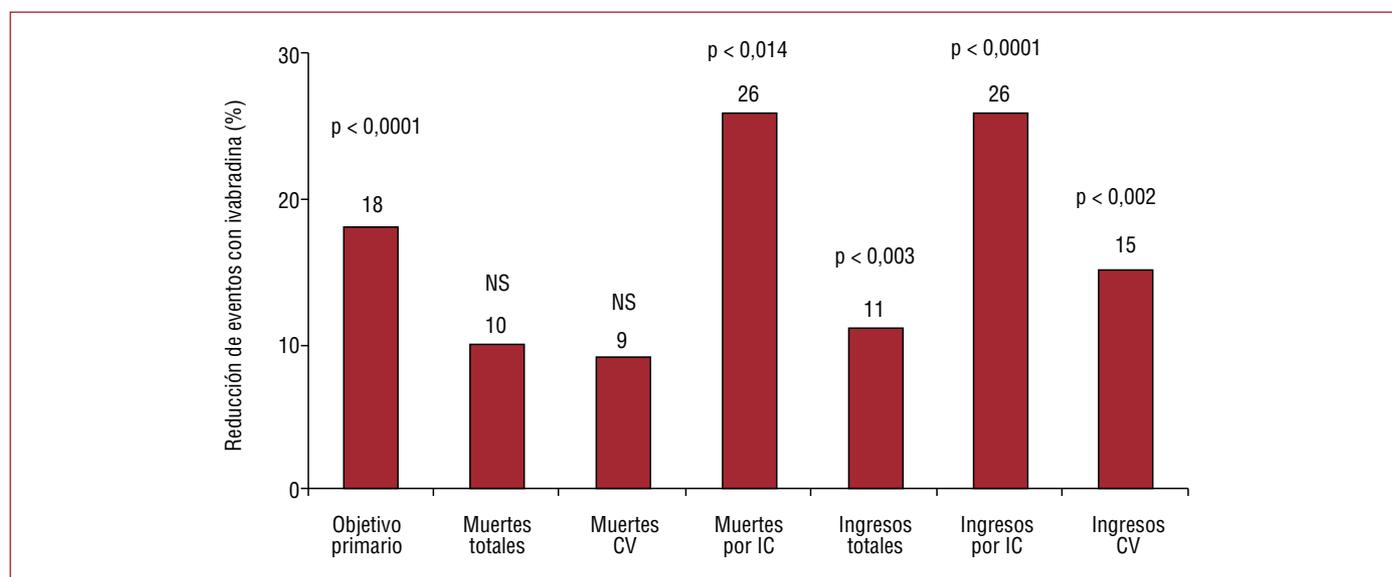
vida de los pacientes<sup>18</sup> en el estudio SHIFT. En el primero se evaluó el cambio en el volumen telesistólico índice de ventrículo izquierdo a los 8 meses de seguimiento respecto al valor basal, en un subgrupo de 411 pacientes. Los pacientes que tomaban ivabradina mostraron una reducción de ese parámetro de  $7 \pm 16,3$  frente a sólo  $0,9 \pm 17,1$  ml/m<sup>2</sup> en el grupo placebo ( $p < 0,001$ ), así como un aumento de la FEVI ( $2,4 \pm 7,7\%$  frente a  $-0,1 \pm 8\%$ ;  $p < 0,001$ ). Este efecto fue independiente del uso de bloqueadores beta, la etiología de la IC y la FEVI basal. Puesto que la incidencia de eventos en el grupo total del estudio SHIFT fue significativamente mayor entre los pacientes con un volumen telesistólico índice por encima de la mediana (59 ml/m<sup>2</sup>), en comparación con aquellos con ventrículo izquierdo menos dilatado, los autores concluyen que este efecto de la ivabradina tiene un importante valor clínico<sup>17</sup>. En el otro subestudio<sup>18</sup>, la ivabradina mostró una mejora significativa en los índices de calidad de vida, determinados mediante el cuestionario del Kansas City Cardiomyopathy (KCCQ) a los 12 meses de seguimiento. Este subanálisis evaluó a 1.944 pacientes de la muestra total del estudio SHIFT y comparó los índices global y clínico del KCCQ basal y a los 12 meses en los pacientes que estaban tomando ivabradina y placebo. La ivabradina aumentó en 1,8 y en 2,4 puntos, respectivamente, los índices clínico y global ( $p = 0,01$  y  $p < 0,01$ ). Por otra parte, en la muestra total del estudio SHIFT, los autores también observaron una correlación significativa entre los índices de calidad de vida y la frecuencia cardiaca, de tal forma que a mayor reducción de frecuencia cardiaca, mayor aumento de los índices de calidad de vida<sup>18</sup>.

**Tabla 3**

Resumen de los resultados del estudio SHIFT (n = 6.558)

	Ivabradina, % (n = 3.241)	Placebo, % (n = 3.264)	HR (IC95%)	p
Objetivo primario	24	29	0,82 (0,75-0,90)	< 0,0001
<i>Mortalidad</i>				
Total	16	17	0,90 (0,80-1,02)	0,092
Cardiovascular	14	15	0,91 (0,80-1,03)	0,128
Por IC	3	5	0,74 (0,58-0,94)	0,014
<i>Otros eventos</i>				
Ingresos totales	38	42	0,89 (0,82-0,96)	0,003
Ingresos por IC	16	21	0,74 (0,66-0,83)	< 0,0001
Ingresos CV	30	34	0,85 (0,78-0,92)	0,0002
Muerte CV/ingreso por IC/ingreso por IAM	25	30	0,82 (0,74-0,89)	< 0,0001

CV: cardiovascular; HR: *hazard ratio*; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: insuficiencia cardiaca; IC95%: intervalo de confianza del 95%.



**Figura.** Expresión gráfica de los resultados del estudio SHIFT: reducción de los distintos objetivos (primario y secundarios) con ivabradina frente a placebo, tras 22,9 meses de seguimiento (mediana). CV: cardiovasculares; IC: insuficiencia cardiaca; NS: no significativo.

## ¿QUÉ RELEVANCIA PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA TIENE ESTA EVIDENCIA SOBRE LA IVABRADINA?

### La relevancia es limitada

Todos estos resultados parecen indicar que la aportación de la ivabradina para el tratamiento de los pacientes con IC puede ser de gran interés. En efecto, según los datos del estudio SHIFT, reduce la morbimortalidad de manera significativa en pacientes con IC con disfunción sistólica, ritmo sinusal y frecuencia cardiaca  $\geq 70$  lpm, reduce los volúmenes ventriculares, aumenta la FEVI y mejora la calidad de vida medida mediante el KCCQ. Además, según los datos del estudio BEAUTIFUL, también reduce los ingresos por infarto de miocardio y la necesidad de revascularización coronaria en pacientes con enfermedad coronaria, FEVI  $< 40\%$  y frecuencia cardiaca  $\geq 70$  lpm. Sin embargo, es necesario hacer algunas consideraciones sobre los resultados de estos estudios y sobre su grado de aplicabilidad a la población real de pacientes con IC.

En primer lugar, existen discordancias importantes entre los datos del estudio SHIFT y los del BEAUTIFUL. Mientras que en el SHIFT —que, recordemos, incluye a pacientes con IC crónica, FEVI  $\leq 35\%$ , ritmo sinusal y frecuencia cardiaca  $\geq 70$  lpm— se demostró una reducción significativa favorable a la ivabradina de un 18% en el objetivo combinado de muerte cardiovascular o ingreso por IC (tabla 3; fig.), en el BEAUTIFUL, que incluyó a pacientes coronarios con FEVI  $< 40\%$ , en el subgrupo de 5.392 pacientes con frecuencia cardiaca  $\geq 70$  lpm sólo se demostró para ivabradina una reducción de ingresos por infarto de miocardio o revascularización coronaria, con una incidencia absolutamente similar del objetivo primario, de la mortalidad total o cardiovascular, e incluso de los ingresos por IC (tabla 2). Ambos estudios no son comparables, ya que aunque en el segundo no se exigía como criterio de inclusión la existencia de IC previa, sí que se hallaba presente en el 85% del total de pacientes. Se hubiera podido esperar una reducción, si no de la mortalidad, sí al menos de la incidencia de ingresos por IC.

Respecto a los resultados del SHIFT, hay que resaltar varias limitaciones:

- La reducción del objetivo primario, aunque significativa desde el punto de vista estadístico, es sólo de un 18% en términos relativos y de un 5% en términos absolutos (el 29% en el grupo placebo y el 24% en el

grupo ivabradina) y, además, sólo debida a la reducción de ingresos por IC (26%), ya que la mortalidad cardiovascular fue similar en ambos grupos (el 15 y el 14%, respectivamente; reducción de un 9%, no significativa) (tabla 3; fig.). Tampoco hubo diferencias en la mortalidad total.

- Los dos subestudios antes comentados<sup>17,18</sup> parecen reforzar los datos generales del SHIFT, ya que indican que la ivabradina mejora la calidad de vida de los pacientes y reduce los volúmenes ventriculares izquierdos, mejorando el remodelado y la FEVI. Sin embargo, estos trabajos tienen importantes limitaciones. Sólo incluyen a una pequeña submuestra de la población total del SHIFT, su seguimiento no es el del total del estudio, sino sólo 8 meses en el subestudio ecocardiográfico y 12 meses en el de calidad de vida, y en el proceso de análisis se pierde una parte importante de los pacientes inicialmente previstos (202 de los 613 en el estudio ecocardiográfico, y 338 de los 2.282 del estudio de calidad de vida). Los resultados positivos a favor de la ivabradina en estos dos estudios son muy pequeños cuando se presentan en valores absolutos. La reducción media con ivabradina en el volumen telesistólico índice fue de sólo 7 ml/m<sup>2</sup>; el incremento de la FEVI, de sólo 2,4 puntos, y el incremento de la puntuación de las escalas de calidad de vida, de 5 puntos en el índice clínico del KCCQ y 6,7 en el índice global (sobre una puntuación máxima de 100). Los índices de calidad de vida también mejoraron significativamente en el grupo placebo (3,3 y 4,3 puntos, respectivamente), aunque algo menos que con la ivabradina. En más del 50% de los pacientes que recibieron ivabradina, no hubo cambios en los volúmenes ventriculares o fueron muy leves. Por lo tanto, los resultados de estos dos subanálisis no aportan tanto como parece desprenderse de una lectura más superficial.

- Por último, el criterio de inclusión más original y específico del estudio SHIFT es el de la frecuencia cardiaca ( $\geq 70$  lpm). En pacientes con una frecuencia inferior a esta cifra, la administración de ivabradina no está justificada. Puesto que los pacientes del estudio SHIFT deben estar recibiendo el tratamiento farmacológico óptimo con IECA o ARA-II, bloqueadores beta y antialdosterónicos, y los bloqueadores beta reducen la frecuencia cardiaca, un punto fundamental es analizar la dosis de bloqueadores beta alcanzada. En la tabla 4 se reflejan las dosis de los distintos bloqueadores beta utilizados en el estudio SHIFT<sup>19</sup>. Como puede observarse, las dosis medias suponen sólo un 50-60% de las dosis diana recomendadas. Sólo el 26% de los pacientes recibía la dosis óptima de bloqueadores beta y sólo el 56% superaba el

**Tabla 4**

Dosis de bloqueadores beta en los pacientes del estudio SHIFT

	Ivabradina (n = 3.241)		Placebo (n = 3.264)	
	%	Dosis (mg/día)	%	Dosis (mg/día)
Carvedilol	46	25 ± 17,8	44	25 ± 17,7
Bisoprolol	25	6,2 ± 3,3	26	6,2 ± 3,4
Nebivolol	3	5,9 ± 2,8	3	5,9 ± 3
Metoprolol succinato	14	90,2 ± 59,9	14	89,5 ± 60
Metoprolol tartrato	10	66,9 ± 47,4	11	71,2 ± 47,4
Otros bloqueadores beta	2		2	
Paciente con dosis óptima	26		26	
Pacientes con > 50% de la dosis óptima	56		56	

50% de la dosis óptima. Parece razonable, dado el gran beneficio pronóstico producido por los bloqueadores beta (reducción de mortalidad de aproximadamente un 35%), intentar alcanzar dosis más elevadas de estos fármacos antes de añadir ivabradina. De hecho, en un estudio muy reciente del grupo de Cleland<sup>20</sup>, la proporción de pacientes en los que estaría indicada la adición de ivabradina según los criterios del estudio SHIFT cayó del 19,4% del total en la visita inicial a sólo el 9% a los 12 meses de seguimiento, tras un ajuste adecuado de las dosis de bloqueadores.

Otro aspecto muy importante relacionado con la relevancia «clínica» de un estudio de intervención farmacológica, más allá de los meros resultados estadísticos obtenidos en la muestra incluida en el ensayo clínico, es a qué porcentaje o segmento de la población real de pacientes con esa enfermedad puede aplicarse en la práctica habitual. Debido a sus características farmacológicas y a los resultados del estudio SHIFT, la ivabradina sólo está indicada en los pacientes con IC que presenten las características señaladas en la tabla 5. Por lo tanto, no debe utilizarse en casos de IC con función sistólica conservada (que son el 50% o más del total de pacientes con IC), en pacientes con clase funcional IV, en pacientes en fibrilación auricular u otros ritmos distintos del sinusal (que son una tercera parte de los casos de IC), ni cuando la frecuencia cardiaca sinusal sea < 70 lpm. Esto hace que sólo sea beneficioso para un pequeño porcentaje de pacientes con IC. Como ya se ha comentado, en un reciente estudio realizado en una clínica de IC, que incluyó a pacientes con FEVI disminuida, sólo el 19,4% de los pacientes cumplía estos criterios inicialmente<sup>20</sup>. Cuando se ajustó al alza la dosis de bloqueadores beta hasta alcanzar la dosis óptima, sólo el 9% del total cumplía los criterios del estudio SHIFT.

### La relevancia es importante

Desde un punto de vista práctico, los resultados del estudio SHIFT extienden, con un importante grado de evidencia, las actuales indicaciones para el tratamiento con ivabradina. Los pacientes con IC sistólica, en ritmo sinusal y con frecuencia cardiaca basal ≥ 70 lpm deberían recibir tratamiento con ivabradina tras la optimización terapéutica con bloqueadores beta, IECA o ARA-II. Como se ha mencionado, este grupo de pacientes constituye el 50% de la totalidad de pacientes con IC sistólica en el mundo real.

Aunque es la reducción de los dos componentes incluidos en el objetivo primario (mortalidad cardiovascular y rehospitalización por IC) lo que debe justificar la inclusión de la ivabradina en las guías de práctica clínica, merece destacarse el importante beneficio logrado en términos de decremento de la tasa de ingresos por clínica congestiva. En este sentido, conviene tener en cuenta que las hospitalizaciones por IC constituyen más del 70% del gasto sanitario total de la enfermedad, y hoy son la primera causa de ingreso hospitalario de mayores de 65 años<sup>21</sup>.

**Tabla 5**

Características que deben cumplir los pacientes con insuficiencia cardiaca para poder beneficiarse del uso de ivabradina

Función sistólica deprimida (idealmente, FEVI < 35%)
Clase funcional II o III
Ritmo sinusal
Frecuencia cardiaca basal en reposo ≥ 70 lpm
Tratamiento óptimo previo de la IC (IECA/ARA-II, diuréticos, bloqueadores beta, antialdosterónicos)

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

El estudio SHIFT confirma la importancia de la frecuencia cardiaca en la fisiopatología de la IC y respalda el concepto de que su reducción contribuye significativamente a mejorar el pronóstico de los pacientes con IC sistólica. La frecuencia cardiaca, además de un marcador de mal pronóstico en la IC, es un mediador de la progresión de dicha enfermedad. Tras la publicación de los resultados del estudio SHIFT, una cuestión ha provocado cierto debate: ¿se habrían dado estos beneficios si las dosis de bloqueadores beta hubiesen sido las recomendadas en las guías de práctica clínica? Aunque las dosis de bloqueadores beta y otras terapias de base empleadas en el estudio SHIFT podrían reflejar patrones terapéuticos de práctica habitual, el hecho de que no se alcanzasen las dosis recomendadas de bloqueadores beta en IC plantea la posibilidad de que el beneficio de la ivabradina podría ser menor si se optimizase el tratamiento con bloqueadores beta. En un metaanálisis de 23 ensayos clínicos con bloqueadores beta en IC, con más de 19.000 pacientes, McAllister et al<sup>22</sup> encontraron que el beneficio en términos de mortalidad se relacionaba más con la magnitud de la reducción de la frecuencia cardiaca que con la dosis de bloqueadores beta. Estos resultados refuerzan la aplicabilidad del uso de ivabradina en pacientes con IC sistólica, ya que la reducción de la frecuencia cardiaca lograda por este compuesto amplificaría el beneficio pronóstico de los bloqueadores beta con independencia de su dosis. Por otro lado, en el mundo real muchos pacientes con IC no toleran la dosis objetivo de bloqueadores beta, por lo que para aquellos en quienes la frecuencia cardiaca basal persista > 70 lpm el uso de ivabradina debería ser una prioridad.

Otro de los aspectos clave en la aplicabilidad clínica de los resultados del estudio SHIFT es la excelente tolerabilidad de la ivabradina, superior a la de cualquiera de los grupos IC. Este hecho es de especial relevancia en pacientes con una elevada susceptibilidad a sufrir efectos secundarios indeseables del tratamiento médico, en particular hipotensión y disfunción renal. La bradicardia, que sería una obvia preocupación potencial al añadir un agente para disminuir la frecuencia cardiaca a otros fármacos tales como los bloqueadores beta, no

alcanzó relevancia cuantitativa ni cualitativa, ya que sólo en un 1% de los pacientes hubo que suspender el fármaco debido a esto y solamente en 1 paciente fue necesario implantar un marcapasos.

Por lo tanto, eficacia y seguridad son los hechos que sin duda determinan la inclusión de la ivabradina en las guías de práctica clínica de IC.

## CONCLUSIONES

Los resultados del estudio SHIFT proporcionan nuevas evidencias en el tratamiento de la IC sistólica, con implicaciones clínicas que nos obligan a reflexionar sobre el papel de la ivabradina en la terapia actual de la IC. El estudio SHIFT revela la importancia pronóstica de la frecuencia cardíaca elevada en pacientes con IC y función sistólica deprimida no sólo como un factor de riesgo modificable, sino más bien como un objetivo terapéutico. En el grupo de pacientes con IC crónica, disfunción sistólica ventricular izquierda (FEVI  $\leq$  35%) y ritmo sinusal  $\geq$  70 lpm, el empleo adicional de ivabradina supuso una reducción del combinado de muerte cardiovascular o reingreso por IC, así como un efecto adicional beneficioso en el proceso de remodelado ventricular y en la calidad de vida, con una tasa muy baja de efectos secundarios. La dosis subóptima de bloqueadores beta en más del 75% de los pacientes incluidos en el estudio es una de las cuestiones más criticadas del efecto beneficioso total de la ivabradina en la IC. Considerando esta limitación, el balance de eficacia, seguridad y tolerabilidad de la ivabradina es un hecho que, sin duda, determina la inclusión de dicho fármaco en las guías de práctica clínica de IC.

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Anguita M, Crespo MG, De Teresa E, Jiménez M, Alonso-Pulpón L, Muñoz J; PRICE Study Investigators. Prevalencia de la insuficiencia cardíaca en la población general española mayor de 45 años. Estudio PRICE. Rev Esp Cardiol. 2008;61:1041-9.
2. MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, Chalmers JWT, Boyd J, Finlayson A, et al. Evidence of improving prognosis in heart failure. Trends in case fatality in 66547 patients hospitalised between 1986 and 1995. Circulation. 2000;102:1126-31.
3. Miani D, Fresco C, Lucci D, Albanese MC, Gonzini L, Fioretti PM, et al. Italian Survey on Acute Heart Failure Investigators Clinical characteristics, management, and prognosis of octogenarians with acute heart failure admitted to cardiology wards: results from the Italian Survey on Acute Heart Failure. Am Heart J. 2009;158:126-32.
4. Lee DS, Gona P, Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Wang TJ, et al. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the Framingham heart study of the National Heart, Lung, and Blood Institute. Circulation. 2009;119:3070-7.
5. Komajda M, Lapuerta P, Hermans N, Gonzalez-Juanatey JR, Van Veldhuisen DJ, Erdmann E, et al. Adherence to guidelines is a predictor of outcome in chronic heart failure: the MAHLER survey. Eur Heart J. 2005;26:1653-9.
6. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Gamial TG, et al. ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. Disponible en: [www.acc.org/clinical/guidelines/failure/ind.pdf](http://www.acc.org/clinical/guidelines/failure/ind.pdf)
7. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2008;29:2388-442.
8. Grigorian Shamagian L, Gonzalez-Juanatey JR, Roman AV, Acuña JM, Lamela AV. The death rate among hospitalized heart failure patients with normal and depressed left ventricular ejection fraction in the year following discharge: evolution over a 10-year period. Eur Heart J. 2005;26:2251-8.
9. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2006 20;355:251-9.
10. Varela-Román A, González-Juanatey JR, Basante P, Trillo R, García-Seara J, Martínez-Sande JL, et al. Clinical characteristics and prognosis of hospitalised in patients with heart failure and preserved or reduced left ventricular ejection fraction. Heart. 2002;88:249-54.
11. Savelieva I, Camm AJ. If inhibition with ivabradine: electrophysiological effects and safety. Drug Saf. 2008;31:95-107.
12. Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina. A randomised, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. Circulation. 2003;107:817-23.
13. Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. Eur Heart J. 2005;26:2529-36.
14. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R; on behalf of the BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2008;372:807-16.
15. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R; on behalf of the BEAUTIFUL Investigators. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. Lancet. 2008;372:817-21.
16. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al; on behalf of the SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet. 2010;376:875-85.
17. Tardif JC, O'Meara E, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, et al; on behalf of the SHIFT Investigators. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodelling and function: results from the SHIFT echocardiographic substudy. Eur Heart J. 2011;32:2507-15.
18. Ekman I, Chassany O, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, et al. Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the SHIFT study. Eur Heart J. 2011;32:2395-404.
19. Perrone SV. Estudio SHIFT. Un cambio en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Insuf Card. 2010;5:132-6.
20. Cullington D, Goode KM, Cleland JG, Clark AL. Limited role for ivabradine in the treatment of chronic heart failure. Heart. 2011;97:1961-6.
21. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. Nat Rev Cardiol. 2011;8:30-41.
22. McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, Leung AA, Armstrong PW. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. Ann Intern Med. 2009;150:784-94.